UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1954 N° 281

LA RÉACTION DE DUBOS-MIDDLEBROOK DANS LA TUBERCULOSE OSTÉO-ARTICULAIRE

Travail de la Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédique
et du
Laboratoire de la Caisse Régionale de Sécurité de Bordeaux

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Lundi 20 Décembre 1954

par

Jean TRANIER

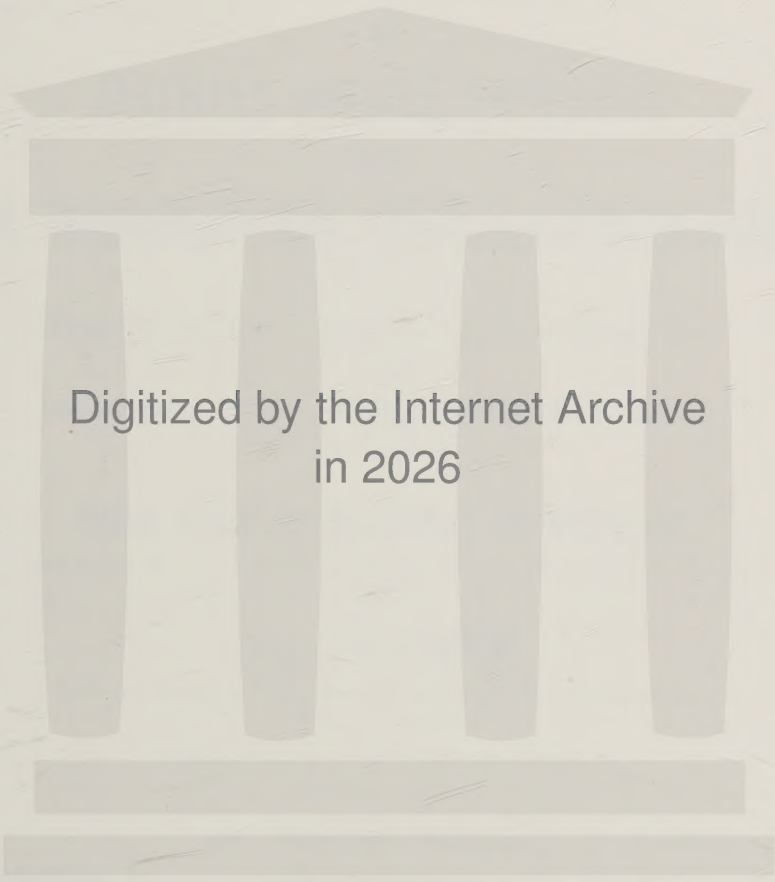
Élève du Service de Santé de la Marine et des Troupes Coloniales
Externe des Hôpitaux

Né le 22 Juillet 1928 à Troyes (Aube)

Examinateurs de la Thèse	MM. POUYANNE, Professeur	Président
	DUFOUR, Professeur	Juges
	RIGAUD, Maître de Conférences Agrégé	Juges
	LAUMONIER, Agrégé	Juges

BORDEAUX
IMPRIMERIE R. LAPLANTE
35-37, Rue Borda

1954


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547308_0008

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1954 N° 281

LA RÉACTION DE DUBOS-MIDDLEBROOK DANS LA TUBERCULOSE OSTÉO-ARTICULAIRE

Travail de la Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédique
et du
Laboratoire de la Caisse Régionale de Sécurité de Bordeaux

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Lundi 20 Décembre 1954

par

Jean TRANIER

Élève du Service de Santé de la Marine et des Troupes Coloniales
Externe des Hôpitaux

Né le 22 Juillet 1928 à Troyes (Aube)

Examinateurs de la Thèse	MM. POUYANNE, Professeur	Président
	DUFOUR, Professeur	Juges
	RIGAUD, Maître de Conférences Agrégé	
	LAUMONIER, Agrégé	

BORDEAUX
IMPRIMERIE R. LAPLANTE
35-37, Rue Borda

1954

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, CHELLE

DOYEN : M. PORTMANN. — **ASSESSEUR :** M. SIGALAS

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, GUYOT, ANDERODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PERY, CHARRIER, DUBREUIL, CRUCHET, PERRENS

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	CREYX / BROUSTET
Clinique chirurgicale	PAPIN / MASSÉ
Clinique d'accouchements	RIVIERE
Clinique gynécologique	MAGENDIE
Anatomie pathologique et microscopique clinique	DE GRAILLY
Anatomie	DUFOUR
Anatomie générale et histologie	MAYER
Hygiène et Clinique de la tuberculose	PIÉCHAUD
Médecine légale et médecine du travail	DERVILLÉE
Electroradiologie et Clinique d'électricité médicale	REBOUL
Chimie	MESNARD
Matière médicale	GOLSE
Pharmacie	VITTE
Physiologie	FABRE
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN
Zoologie et parasitologie	SIGALAS
Pathologie générale et expérimentale	SARIC
Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX

	MM.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	POUYANNE
Clinique médicale et des maladies infectieuses	AUBERTIN
Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA
Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN
Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Botanique et cryptogamie	GIRARD
Thérapeutique	TRAISSAC
Hydrologie thérapeutique et Climatologie	DUBARRY

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL :

M. BLANQUET (Physique pharmaceutique)

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

M. MAHON (Obstétrique) — M. PAUTRIZEL (Parasitologie)

MAITRES DE CONFERENCES AGRÉGÉS :

	MM.
Physiologie	Mlle ROUGIER
Bactériologie	MOUSTARDIER
Anatomie pathologique	LÉGER
Anatomie	RIGAUD

	MM.
Pharmacie (1re section)	R. GOLSE
Pharmacie (2e section)	MASQUELIER / QUILICHINI
Pharmacie (3e section)	CAZAUX
Biochimie médicale	NEUZIL
Pathologie expérimentale	FAURE

CHARGÉ DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ

M. R. STOLL (Histologie)

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Médecine générale	BERGOUIGNAN / LENG-LEVY / MORETTI / LAVIGNOLLE
Chirurgie générale	LAUMONIER / CIBAVANNAZ / VILLAR / TINGAUD / DE PAULIS

	MM.
Obstétrique	CHASTRUSSE / FAUGÈRE
Ophtalmologie	BESSIÈRE
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
Pédiatrie et puériculture	VERGER
Médecine légale et médecine du travail	L'EPÉE
Electro-radiologie	LACHAPELE
Odonto-Stomatologie	BENOIT
Urologie	LANGE

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	LAUMONIER
Accouchements	CHASTRUSSE
Puériculture	VERGER / PERY
Législation pharmaceutique	FOUSTOU
Anatomie	CABANIE
Cryptogamie	LAUBIE
Obstétricie sociale	MAHON

	MM.
Organographie et physiologie végétale	TEMPERE
Chimie biologique analytique	MARQUEVIELLE
Chimie analytique	BABIN
Pathologie chirurgicale	LAUMONIER / VILLAR / LANGE
Zoologie pharmaceutique	BAILENGER
Physiologie	BENELLI

Le Secrétaire principal de la Faculté : GAYRAUD

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MA FEMME

A MES PARENTS

A qui je dois tout ce que je suis. Puissé-je en cette circonstance leur manifester mon affection et ma reconnaissance.

A MON GRAND-PERE

A MA SŒUR, A MON FRERE

A MES BEAUX-PARENTS

A MES BELLES-SŒURS ET BEAUX-FRERES

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A Monsieur le Medecin-Général de 1re Classe TABET

Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé de la Marine et des Troupes Coloniales,
Spécialiste des Hôpitaux Maritimes,
Commandeur de la Légion d'Honneur,
Commandeur de l'Ordre de la Santé Publique,
Officier du Mérite Maritime.

A Monsieur le Médecin en Chef de 1re Classe CONSTANS,

Sous-Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé de la Marine et des Troupes Coloniales,
Spécialiste des Hôpitaux Maritimes,
Chevalier de la Légion d'Honneur,
Croix de Guerre 1939-1945.

A NOS MAITRES DU SERVICE DE SANTE DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES

A NOS MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE ET DES HOPITAUX DE BORDEAUX

A NOS JUGES

Hommage respectueux.

MONSIEUR LE DOCTEUR LAUMONIER

Agrégé de Chirurgie générale,
Chirurgien des Hôpitaux,
Officier d'Académie.

MONSIEUR LE MEDECIN EN CHEF DE 1re CLASSE RIGAUD

Maître de Conférences agrégé d'Anatomie,
Professeur agrégé des Ecoles de Médecine Navale,
Chirurgien des Hôpitaux de la Marine,
Chevalier de la Légion d'Honneur,
Officier d'Académie.

MONSIEUR LE PROFESSSEUR DUFOUR

Professeur d'Anatomie,
Chirurgien des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'Honneur,
Croix de Guerre,
Officier de l'Instruction Publique.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur POUYANNE,

Professeur de Clinique chirurgicale infantile et orthopédique,

Chirurgien des Hôpitaux,

Officier d'Académie.

Il nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre reconnaissance pour l'enseignement qu'il nous a si généreusement prodigué dans son Service.

Qu'il soit assuré de notre respectueux attachement.

AVANT-PROPOS

Les observations figurant dans notre travail ont été recueillies dans le Service de M. le Professeur L. POUYANNE, à l'hôpital des enfants de Bordeaux. Que notre Maître veuille bien trouver ici les remerciements pour la bienveillance avec laquelle il a encouragé nos efforts.

Nous disons également toute notre gratitude aux docteurs GENESTE et MARTIN-DUPONT pour l'aide qu'ils nous ont apportée au cours de nos recherches, auxquelles ils se sont très aimablement intéressés, et qu'ils ont bien voulu orienter.

La collaboration pratique du docteur MARTIN-DUPONT, qui a bien voulu nous communiquer ses documents personnels et se charger des analyses biologiques, nous a été extrêmement précieuse.

INTRODUCTION

S'il est relativement aisé de porter le diagnostic de tuberculose ostéoarticulaire en présence d'une tumeur blanche avancée, chez un malade fatigué, fébrile, et dont la radiographie est remarquable par la *pâleur*, la destruction osseuse, le flou articulaire, c'est à la période de début, par contre, que les difficultés se présentent au clinicien. Entorse, sciatique, douleurs de croissance, ostéochondrite, coxarthrie, arthrites infectieuses, parfois même rhumatisme articulaire aigu, sont évoqués selon les circonstances et de graves erreurs thérapeutiques sont quelquefois commises.

A cette époque de signes cliniques banaux, on s'aide de la radiographie dont les renseignements sont incertains, de la cuti-réaction d'interprétation difficile, de la vitesse de sédimentation et du Vernes, qui traduisent sans spécificité un processus inflammatoire. En définitive, le diagnostic dépend souvent de l'épreuve du temps qui, si elle apporte la certitude, retarde le moment de la décision thérapeutique.

Nous avons voulu, dans notre travail, déterminer quelle est la valeur, pour le diagnostic de la tuberculose ostéoarticulaire, d'une nouvelle réaction sérologique spécifique de la bacillose : il s'agit de la réaction mise au point en 1948 par Dubos et Middlebrook, sous sa forme hémagglutinante et complétée en 1950, par Middlebrook, par la modification hémolytique.

Notre série d'observations, les conclusions que nous en avons tirées tenteront de fixer dans quelle mesure l'effort conjugué de la clinique et de la biologie, dans le cas particu-

lier de la tuberculose ostéoarticulaire, peut apporter un diagnostic rapide et sûr.

Nous exposerons tout d'abord les techniques que nous avons utilisées, dans leur principe et dans leur application pratique (Chapitre premier).

Le chapitre II est consacré au résumé des observations de malades étudiés. Elles sont réparties en plusieurs groupes : ostéoarthrites tuberculeuses, affections ostéoarticulaires non bacillaires. Pour chaque malade nous donnons un bref résumé de l'histoire et de l'examen clinique, et le résultat des tests sérologiques.

Dans le chapitre III, nous analysons les résultats sous forme de tableaux, tant pour la réaction d'hémolyse que pour la réaction d'hémagglutination. Nous avons étudié les variations de cette dernière en fonction de l'évolution de la maladie. L'étude des observations de sujets non tuberculeux permet d'avoir une idée sur la fidélité de la réaction. Une brève revue de la littérature nous permet ensuite de comparer nos résultats à ceux des divers auteurs.

Nous effectuons ensuite une étude comparative, dans le chapitre IV, des différents tests biologiques appliqués à nos malades : vitesse de sédimentation, Vernes, réaction de Dubos-Middlebrook.

Nos conclusions sont exprimées dans le chapitre V qui précède un bref résumé de notre travail.

CHAPITRE PREMIER

TECHNIQUE

Les réactions d'hémagglutination et d'hémolyse conditionnée sont basées sur le principe suivant : la sensibilisation des hématies par un antigène ou un haptène, préparé à partir de bacilles tuberculeux, les rend spécifiquement agglutinables par les sérums contenant des anticorps homologues. En présence de complément, c'est le phénomène d'hémolyse que l'on constate.

De nombreux travaux, pourtant très différents, ont été à l'origine de cette méthode.

Jones démontra le premier, en 1917, que l'on pouvait mettre en évidence le complexe antigène-anticorps par l'agglutination de particules sensibilisées par un antigène ou un haptène. Ainsi, à condition de faire adsorber une tuberculine purifiée sur des particules de collodion, il est possible que ces dernières soient agglutinées par un sérum de malade atteint de tuberculose active.

Cette expérience fut renouvelée par Cannon et Marchali. en 1940, Weir en 1941.

Que des hématies, jouant le rôle de particules réactives, puissent mettre en évidence la combinaison antigène-anticorps, c'est une notion connue depuis les recherches de Dujaric de La Rivière en 1930. En effet, cet auteur, à l'aide de la toxine diphtérique et de l'anatoxine tétanique, démontra que les globules rouges ont le pouvoir d'adsorber différents antigènes.

De date plus récente sont les expériences de HIRST (1942), et de LANDSTEINER (1947), qui imposent cette notion d'hématie-réactif et démontrent que ce phénomène a un caractère très général.

De même, en 1947, KEOGH, NORTH et WARBUTON attirent l'attention sur ce fait que l'adsorption, sur l'hématie, de polysaccharides d'origine bactérienne est nécessaire à l'observation d'un phénomène d'hémagglutination spécifique par le sérum des malades atteints d'infection microbienne.

Par ailleurs, la recherche d'un antigène tuberculeux, circulant dans le sang et prouvant ainsi la vie ou la multiplication de bacilles tuberculeux dans l'organisme, est de date ancienne : il semble que les efforts de MARAGLIANO (1900), en vue d'isoler un tel antigène, soient demeurés vains.

Mais, en 1948, apparaît le test de Middlebrook-Dubos, dont le grand mérite est d'avoir appliqué l'hémagglutination à la tuberculose. Depuis, de très nombreux travaux ont été consacrés à cette méthode sérologique et à sa modification hémolytique découverte, en 1951, par MIDDLEBROOK.

Le premier antigène tuberculinique préparé par DUBOS et MIDDLEBROOK était issu de cultures homogènes de B.K. virulents dont l'extrait dialysé sur cellophane, était considéré par ces auteurs comme antigène spécifique.

Ultérieurement, MIDDLEBROOK remarqua qu'il obtenait les mêmes résultats à l'aide d'un antigène extrait d'une vieille tuberculine Léderlé.

Dans une étude plus récente, GERNEZ-RIEUX et TACQUET, de l'Institut Pasteur de Lille, qui ont confirmé les données de MIDDLEBROOK, ont attiré l'attention sur le choix des divers antigènes proposés : différents antigènes tuberculiniques tels que la tuberculine PPD Copenhague, la tuberculine Sauton, le PPD Seibert, la tuberculine de Koch vieillie et diluée à 1 %, la tuberculine précipitée à 1 % de l'Institut Pasteur de Paris, montrèrent une activité sensibilisante trop variable.

Quant à l'antigène de Besredka et à l'antigène méthylique de Nègre et Bocquet, ils ne provoquèrent jamais d'hémagglutination.

Par ailleurs, on ne peut déterminer aucun parallélisme entre la grande activité d'une tuberculine pour les tests d'hypersensibilité tuberculinique et son pouvoir de sensibilisation des hématies à l'action hémagglutinante de sérums antituberculeux. Or, la standardisation de la réaction de Dubos et Middlebrook réclamait un antigène d'un emploi commode et fidèle.

La tuberculine IP 48 et sa fraction polyosidique, dues aux travaux de Bretey, Lamensans et Grabar, douées d'une spécificité comparable à celle des extraits aqueux de corps bacillaires, offrirent à Gernez-Rieux et Tacquet un matériel sensibilisant qui leur parut se prêter parfaitement à l'étude de l'hémagglutination et de l'hémolyse.

Nous avons donc appliqué la technique de Gernez-Rieux et Tacquet avec utilisation de la fraction ST polyosidique isolée de la tuberculine purifiée IP48.

REACTION D'HEMAGGLUTINATION

Antigène.

Le choix de l'antigène, pour la réaction d'hémagglutination résulte des recherches faites à l'Institut Pasteur par Bretey et Lamensans sur la purification de la tuberculine. Ces auteurs cultivent des B.K. durant huit semaines sur milieu de Sauton, et après extraction de la totalité des substances actives, obtiennent la tuberculine purifiée dite IP 48, sous forme de poudre blanche.

Lamensans, Bretey et Grabar préparent le polyoside ST de la tuberculine purifiée selon une technique au phénol suivie de précipitation par l'alcool :

— la fraction insoluble dans le phénol, dénommée ST,

qui contient l'antigène, est un élément thermostable, spécifique, polyosidique, et vraisemblablement de nature polysaccharidique d'après les expériences de saturation de GERNEZ-RIEUX et TACQUET.

L'antigène est alors obtenu en dissolvant un poids de 0,14 mg. de cette fraction dans 1 cc. d'un milieu isotonique et tamponné à pH 7,2. Ce taux correspond à l'activité hémagglutinante d'une solution qui titrerait 20.000 Unités Internationales de tuberculine IP48 par cc.

Technique de la réaction.

La réaction consiste à mettre en présence des dilutions croissantes de sérum et d'hématies sensibilisées par l'antigène.

Sérum à examiner.

Avant de pratiquer la réaction, il est nécessaire de prendre certaines précautions. Le sérum sera dilué à parties égales avec de l'eau physiologique et porté à 56° pendant 30 minutes, afin d'inactiver le complément. Comme la réaction est effectuée avec des hématies de mouton qui, d'après VERSTRAETEN, permettent d'obtenir une plus grande netteté, on sature les agglutinines anti-mouton de la façon suivante :

2 cc. du sérum dilué et inactivé est additionné après refroidissement de 0,2 cc. du culot de globules de mouton. Après vingt minutes de contact avec agitations fréquentes, le sérum est centrifugé et décanté. On recommence dans les mêmes conditions une deuxième saturation. La sérum est alors prêt à être utilisé.

Préparation des hématies de mouton.

— Hématies sensibilisées : on fait séjourner 2 heures au bain-marie à 37° et en agitant toutes les 15 minutes, la suspension obtenue en ajoutant 0,2 cc. du culot d'hématies à 2 cc. d'antigène. Celui-ci est délivré, prêt à l'emploi, en ampoules de 2,5 cc.

Tubes	Témoin sérum	Témoin antigène	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Taux de dilution du sérum	1/2		1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	1/128	1/256	1/512	
Eau physiologique		0,4		0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	
Sérum dilué à 1/2	0,4		0,4	0,4								
Quantité prélevée sur le tube précédent					0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4 jeté
Globules rouges sensibilisés		0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	
Globules rouges non sensibilisés	0,4											

Au sortir du bain-marie les globules sont lavés trois fois dans 30 cc. d'eau physiologique.

Le culot d'hématies sensibilisées est mis en suspension dans 40 cc. d'eau physiologique.

— Une supension est préparée dans les mêmes conditions, mais avec des hématies non sensibilisées, afin de servir de témoin.

Pratique de la réaction.

Le sérum dilué, inactivé (et saturé s'il y a lieu) est réparti dans des tubes à hémolyse à des dilutions croissantes de raison 2 sous le volume de 0,4 cc. Tous ces tubes reçoivent ensuite 0,4 cc. d'hématies sensibilisées.

— Témoin antigène : 0,4 cc. d'eau physiologique et 0,4 cc. d'hématies sensibilisées.

— Témoin sérum : 0,4 cc. de dilution initiale de sérum et 0,4 cc. d'hématies non sensibilisées.

Les tubes sont agités et mis deux heures à l'étuve à 37°. On fait alors une première lecture, puis on les agite et les laisse à la température du laboratoire. La lecture définitive est faite le lendemain.

REACTION D'HEMOLYSE

Elle ne diffère de la précédente que par l'adjonction du sérum de cobaye saturé dans des conditions très précises avec des globules de mouton :

Préparation du complément.

Nous utilisons le complément lyophilisé de l'Institut Pasteur.

Dans un tube à centrifuger, on introduit 0,5 cc. de sérum de cobaye. On ajoute 1 cc. d'eau physiologique, ce qui donne une dilution au tiers. On ajoute ensuite 0,5 cc. de purée globulaire; on mélange et on porte à la glacière à 4° pendant dix

minutes. On centrifuge. Sans décanter, on ajoute 0,5 cc. de purée globulaire et on mélange au liquide surnageant, sans remettre en suspension le culot d'hématies primitivement sédimenté. On porte une nouvelle fois dix minutes à 4°. On centrifuge et décante le liquide surnageant « complément activé » qui sera ensuite utilisé dans la réaction. (Il doit être utilisé immédiatement ou après conservation à la glacière trois à quatre heures au maximum.)

Pratique de la réaction.

On établit une gamme de tubes comme pour la réaction d'hémagglutination, avec le sérum dilué, inactivité, et les hématies sensibilisées. A chaque tube, on ajoute une goutte (compte-goutte de Duclaux) de complément activé. On porte une heure à 37° et on lit le lendemain.

Résultats

Ils sont exprimés par la plus grande dilution de sérum qui provoque une hémagglutination ou une hémolyse. Nous considérons comme positive une réaction quand ces phénomènes sont observés avec des dilutions égales ou supérieures au 1/16e.

CHAPITRE II

APPLICATION
DE LA REACTION DE MIDDLEBROOK-DUBOS AU DIAGNOSTIC ET AU PRONOSTIC DE LA TUBERCULOSE OSTEOARTICULAIRE

OBSERVATIONS

De novembre 1953 à juillet 1954, 49 malades ont été soumis au test de Dubos-Middlebrook.

La littérature concernant la valeur de cette technique en matière de tuberculose ostéoarticulaire est très réduite. Aussi conçoit-on l'intérêt d'une telle application lorsqu'on voit ces quelques auteurs reconnaître qu'une étape importante semble avoir été franchie dans nos moyens d'étude de la tuberculose ostéoarticulaire. En effet, Bray obtient des résultats positifs presque constants. D'après Avezzu et Morsica, les sérums de sujets atteints de Mal de Pott seraient remarquables par leur grande capacité hémagglutinante. Pour Lagercrantz, Peterson et Lind (1953), les tumeurs blanches montrent généralement une évolution modérée ou marquée des agglutinines.

Mais tous ces auteurs ne donnaient que des résultats fragmentaires, portant sur un nombre restreint de malades, perdus dans d'importantes statistiques de localisations extra-ostéoarticulaires de la bacillose.

Seul Ahuir, dont le dossier comprend 205 observations, estime que la valeur pratique de la méthode est limitée.

Nous avons d'abord étudié les sérums de 32 sujets présentant des aspects anatomo-cliniques variés de tuberculose ostéoarticulaire. Ce groupe comprend des formes évolutives avec abcès ou fistules, ou parfois même synoviales pures, des formes florides, ainsi que des formes refroidies.

Ensuite, dans le but de dépister les fausses positivités, nos recherches sérologiques ont porté sur treize malades dont huit étaient atteints d'ostéites fracturaires et traumatiques ou de lésions suppuratives osseuses dues à l'ostéomyélite aiguë; deux souffraient d'une hydarthrose traumatique et de séquelles de contusion du genou, et trois d'une spondylose et d'une spondylarthrose cervicale, ainsi que d'une coxarthrie.

Nous avons complété notre étude en soumettant à la réaction de Dubos-Middlebrook cinq sujets dont le cas posait un problème diagnostique : chez deux adultes, étions-nous en présence de banales manifestations d'un rhumatisme dégénératif, devions-nous attribuer une nature *essentielle* à une hydarthrose inflammatoire, ou bien assistions-nous aux tout premiers symptômes d'une localisation ostéoarticulaire, synoviale, de la tuberculose ? Chez un troisième, un réveil de coxalgie pouvait-il expliquer vraiment une telle lyse de l'os iliaque au niveau du cotyle ? Un quatrième malade faisait hésiter entre un Mal de Pott et une épiphysite.

Enfin, par deux fois, nous avons mis à l'épreuve la valeur pronostique de la méthode de Dubos-Middlebrook, que quelques auteurs, tel Ernoult, dans sa thèse (Bordeaux 1954), s'accordent à lui reconnaître : le premier malade, bacillaire avéré, affligé de nombreuses fistules, subit un nouveau test à l'occasion de leur tarissement; l'autre, testé lors des premiers signes cliniques d'un possible Mal de Pott, à l'époque de l'incertitude radiologique et de l'indécision diagnostique, fut revu cinq mois plus tard, lorsque sa spondylite eut fait la preuve de sa nature tuberculeuse.

Dans tous les cas, nous avons effectué les réactions classiques de laboratoire : Vernes résorcine, vitesse de sédimenta-

tion globulaire, numération formule; la cuti et l'intradermo-réaction n'ont été faites systématiquement que chez les enfants.

Les pus, les fragments pathologiques et les débris caséeux ont été examinés par les laboratoires de biologie et d'anatomie-pathologique de l'hôpital.

Pour chaque groupe de malades, avant de révéler les conclusions tirées de l'étude statistique, nous donnerons en même temps que les titres hémagglutinants et hémolysants, un résumé de l'histoire de la maladie. Nous rappelons que la réaction n'est considérée comme positive qu'à partir du titre de 1/16e.

I. — TUBERCULOSES OSTEOARTICULAIRES

1° FORMES REFROIDIES OU GUERIES.

Observation I : *Coxalgie guérie.*

A... Emile, 30 ans. Coxalgie droite en 1947. Arthrodèse extra-articulaire en 1949 n'ayant abouti qu'à une ankylose incomplète : à la radiographie, pseudarthrose intra-cotyloïdienne et greffon mobile à ses deux extrémités. Poussée évolutive dans les suites qui nécessite quatre mois d'immobilisation plâtrée. On effectue alors une nouvelle arthrodèse extra-articulaire.

En novembre 1953, la hanche est parfaitement ankylosée, la marche est indolore.

Vernes : 17.
R. d'hémolyse : négative à la dilution de 1/2.
R. d'hémagglutination : positive à la dilution de 1/4.

Observation II : *Mal de Pott refroidi.*

C... Denise, 50 ans. Pott cliniquement et radiologiquement stabilisé après deux ans de traitement combinant antibiotiques et immobilisation. Greffe d'Albee.

Vitesse de sédimentation : 7 mm.
R. d'hémolyse : positive au 1/16.
R. d'hémagglutination : positive au 1/32.

Observation III : *Coxalgie guérie.*

I... Dominica, 60 ans, Coxalgie droite à l'âge de cinq ans. Ankylose en attitude vicieuse, ostéotomie sous-trochantérienne.

Vitesse de sédimentation : normale.

R. d'hémolyse : négative au 1/2.

R. d'hémagglutination : négative au 1/2.

Observation IV : *Tumeur blanche du genou. Résection récente.*

F... Pierre, 22 ans. Gonalgie depuis six ans. Se présente avec une articulation globuleuse, sillonnée de veines, chaude, irréductiblement fléchie à 45°. Pincement articulaire, ostéolyse du condyle fémoral, du plateau tibial et de la rotule à la radiographie. Résection articulaire. Les lésions sont typiques macroscopiquement et histologiquement d'une tuberculose avancée. Plâtre.

Quelques mois plus tard, l'état est satisfaisant et les examens biologiques montrent alors :

Vitesse de sédimentation : normale.

Vernes : 29.

R. d'hémolyse : négative au 1/2.

R. d'hémagglutination : positive au 1/4.

Observation V : *Pott dorsal refroidi. Greffe d'Albee.*

V... Pierre, 28 ans. Antécédents de tuberculose pulmonaire en 1951, bien guérie. En octobre 1952, localisation tuberculeuse vertébrale traitée par immobilisation et antibiotiques. Stabilisation laissant persister un pincement discal avec petite destruction osseuse de D11. Greffe d'Albee. Les examens biologiques sont pratiqués au moment de l'intervention.

Vitesse de sédimentation : 3 mm.

Vernes : 20.

R. d'hémagglutination : positive au 1/64.

Observation VI : *Pott dorsal refroidi.*

R... Gaston, 26 ans. Pleurésie séro-fibrineuse en 1950. Vient en mars 1954, pour douleurs rachidiennes évoluant sur un bon état général et ne s'accompagnant que de discrets signes radio-

logiques : pincement discal, légère érosion des plateaux à contours nets, pas de décalcification. On porte le diagnostic de séquelle de Mal de Pott méconnu dont l'évolution a été concomitante de l'atteinte pleuro-pulmonaire et qui a vraisemblablement guéri avec elle.

Vitesse de sédimentation : 6 mm.

R. d'hémagglutination : positive au 1/128.

Observation VII : *Séquelle d'une coxalgie datant de treize ans.*

S... Cyr, 15 ans. Coxalgie gauche en 1940. En novembre 1953 se présente avec une luxation pathologique; l'état général est excellent. La hanche est fixée par une ankylose fibreuse, ostéotomie sous-trochantérienne.

Vitesse de sédimentation : 8 mm.

Vernes : 1.

R. d'hémolyse : négative au 1/2.

R. d'hémagglutination : positive au 1/128.

Observation VIII : *Pott lombaire guéri.*

F...-T... Henri, 15 ans. Mal de Pott lombaire traité pendant deux ans par immobilisation suivie de cures hélio-marines. Etat floride, rachis souple et indolore, radiographie : pincement L2-L3 sans trouble de la forme et de la structure vertébrales.

Vitesse de sédimentation : normale.

Vernes : normal.

R. d'hémolyse : négative au 1/2.

R. d'hémagglutination : positive au 1/4.

Observation IX : *Pott lombaire refroidi.*

B... Alexis, 55 ans. Pott lombaire traité depuis 1952. Bien stabilisé en 1954, avec état général excellent, mais le rachis reste raide et douloureux. A la radiographie synostose homogène L2-L3 avec petite géode aux bords condensés.

Vitesse de sédimentation : normale.

Vernes : 36.

R. d'hémolyse : positive au 1/16.

R. d'hémagglutination : positive au 1/2.

Observation X : *Pott lombaire refroidi.*

V... Robert, 22 ans. Souffre de lombalgies depuis deux ans, traitées simplement par le port d'un lombostat, et qui sont finalement rapportées à un Mal de Pott lorsqu'en août 1953 la radiographie montre un pincement L3-L4 avec petite géode de L4 et déformation arrondie de l'ombre du psoas. Stabilisation par une cure de repos. Greffe d'Albee. Les examens biologiques sont effectués au moment de l'opération :

Vitesse de sédimentation : normale.
Vernes : 7.
R. d'hémolyse : positive au 1/16.
R. d'hémagglutination : positive au 1/16.

2° FORMES STABILISEES.

Observation XI : *Tumeur blanche du genou gauche en voie de stabilisation.*

G... Gilles, 14 ans. Synovite bacillaire depuis 1950 peu améliorée malgré trois ans d'immobilisation plâtrée. En septembre 1953, le genou est en effet globuleux, fluctuant, chaud. A la radiographie le pincement articulaire avec faible décalcification sans lésion osseuse fait penser à une forme synoviale. On pratique une synovectomie sous couvert d'antibiotiques. L'examen histologique de la pièce met en évidence de nombreuses cellules de Langhans. Plâtre.

Quelques mois plus tard le genou est sec, indolore, et les examens biologiques montrent :

Vitesse de sédimentation : 13 mm.
R. d'hémolyse : négative au 1/2.
R. d'hémagglutination : positive au 1/4.

Observation XII : *Mal de Pott stabilisé.*

D... Michel, 21 ans. Mal de Pott lombaire traité depuis juin 1953. A l'heure actuelle, mars 1953, aspect floride; pincement L3-L4 avec irrégularité des plateaux à la radiographie. Une greffe d'Albee est décidée.

Vitesse de sédimentation : 11 mm.

Vernes : 16.

R. d'hémagglutination : positive au 1/32.

Observation XIII : *Tumeur blanche en voie de stabilisation.*

C... Henriette, 34 ans. Tumeur blanche du genou droit évoluant depuis 1951, traitée par immobilisation et antibiotiques. En août 1953, l'état s'améliore mais la radiographie montre un pincement articulaire et une décalcification irrégulière avec géodes du plateau tibial. En décembre 1953 se poursuit l'amélioration. Les explorations biologiques donnent alors :

Vitesse de sédimentation : 26 mm.

Vernes : 14.

R. d'hémolyse : positive au 1/128.

R. d'hémagglutination : positive au 1/32.

La résection articulaire est décidée. L'examen histologique n'a pas montré d'images typiquement tuberculeuses.

Observation XIV : *Mal de Pott stabilisé.*

S... Henriette, 39 ans. Mal de Pott évoluant depuis 1951 et consolidé. En mars 1954, la reprise des douleurs amène la malade à consulter; elle est fatiguée, un peu amaigrie. A la radiographie, lésion D6-D7 ne paraissant pas évoluer.

Vitesse de sédimentation : 14 mm.

Vernes : 12.

R. d'hémagglutination : négative au 1/2.

Observation XV : *Coxalgie stabilisée.*

J... Evelyne, 27 ans. Coxalgie droite datant de 1946, à peine traitée, ayant abouti à une pseudarthrose serrée en attitude vicieuse d'adduction et rotation externe avec amyotrophie et raccourcissement. La radiographie est typique d'une coxalgie. On prescrit deux mois de repos en Sanatorium puis on pratique une arthrodèse extra-articulaire ischio-fémorale. Quatre mois plus tard, l'état est satisfaisant, la hanche ankylosée est indolore.

Vitesse de sédimentation : 8 mm.

R. d'hémolyse : négative au 1/2.

R. d'hémagglutination : positive au 1/256.

Observation XVI : *Mal de Pott en voie de stabilisation.*

J... Henri, 26 ans, atteint de Mal de Pott dorsal avec abcès depuis janvier 1953, traité par immobilisation, ponctions et antibiotiques depuis juin 1953. A la radiographie, importante destruction de D9-D10. En janvier 1954, état satisfaisant. Les examens biologiques pratiqués à ce moment donnent :

Vitesse de sédimentation : 9 mm.
Vernes : 9.
R. d'hémolyse : positive au 1/1024.
R. d'hémagglutination : positive au 1/256.

3° FORMES EVOLUTIVES.

Observation XVII : *Mal de Pott en pleine évolution.*

S... Thérèse, 12 ans. Après un traumatisme souffre de lumbago avec température et chute de l'état général. A la radiographie : spondylite discrète de L5-S1 avec érosion et petit séquestre.

Examens biologiques :

Cuti-réaction négative, intradermo douteuse.
Vitesse de sédimentation : 90 mm.
Vernes : 56.
R. d'hémolyse : négative au 1/2.
R. d'hémagglutination : positive au 1/4.

Considérée comme atteinte d'un Mal de Pott, la malade est traitée par streptomycine et immobilisation. Quatre mois plus tard, la radiographie confirme le diagnostic en montrant un écrasement du disque L4-L5 avec érosion de L4. Intradermo positive.

R. d'hémagglutination : positive au 1/128.

Observation XVIII : *Ostéite tuberculeuse juxta-articulaire du genou en pleine évolution.*

R... Alain, 22 ans. Hydarthrose du genou droit datant de deux mois avec affaiblissement de l'état général. Douleurs spontanées, point douloureux tibial antérieur, synoviale épaissie, adénopathie

rétrocrurale et amyotrophie de la cuisse. A la radiographie : petite géode tibiale. La ponction n'a pas montré de B.K.

Vitesse de sédimentation : 30 mm.

Vernes : 20.

R. d'hémagglutination : positive au 1/64.

Observation XIX : *Mal de Pott cervical en pleine évolution.*

K... Yannick, 3 ans et demi. Primo-infection il y a six mois (cuti-réaction positive, anorexie et pâleur). Il apparaît alors un Mal de Pott C7-D1 avec raideur douloureuse et, radiologiquement, importante destruction vertébrale.

Vitesse de sédimentation : 42 mm.

Vernes : 18.

R. d'hémolyse : négative au 1/2.

R. d'hémagglutination : positive au 1/8.

Observation XX :

Synovite tuberculeuse du genou en pleine évolution.

B... Annette, 2 ans et demi. Hydarthrose du genou droit avec gonflement, chaleur, raideur, adénopathie rétrocrurale, température et cuti positive. A la radiographie : décalcification et pincement articulaire.

Vitesse de sédimentation : 13 mm.

Vernes : 23.

R. d'hémagglutination : négative au 1/2.

Observation XXI : *Mal de Pott évolutif.*

C... René, 20 ans. Mal de Pott dorsal avec compression de la moelle ayant entraîné une paraplégie spasmodique.

Radiographie : tassement de D5 avec pincement D4-D5.

Vitesse de sédimentation : 35 mm.

Vernes : 40.

R. d'hémagglutination : positive au 1/64.

Observation XXII : *Rechute de coxalgie.*

B... Roger, 9 ans. Coxalgie gauche évoluant depuis trois ans avec abcès et plusieurs rechutes ayant entraîné une destruction articulaire avec luxation pathologique et pseudarthrose.

Nouvelle poussée évolutive en juillet 1954 se manifestant par des douleurs et une température à grandes oscillations.

Vitesse de sédimentation : 76 mm.
Vernes : 70.
R. d'hémagglutination : positive au 1/8.

Observation XXIII : *Mal de Pott en pleine évolution.*

L... Marguerite, 59 ans. Mal de Pott avec lésions destructrices L4-L5, bombement du psoas, image de tuberculose pulmonaire discrète. La colonne vertébrale est raide et douloureuse.

Vitesse de sédimentation : 14 mm.
R. d'hémagglutination : positive au 1/64.

Observation XXIV : *Mal de Pott en pleine évolution.*

C... Marie-Thérèse, 45 ans. Coxalgie gauche refroidie et Mal de Pott à la période d'état avec fonte du disque L1-L2 et synostose incomplète de L1-L2. Température, amaigrissement, fièvre.

Vitesse de sédimentation : 65 mm.
Vernes : 32.
R. d'hémagglutination : positive au 1/32.

Observation XXV : *Mal de Pott en pleine évolution.*

G... Albert, 29 ans. Tuberculose génito-urinaire en 1948, méningite tuberculeuse en 1952. Mal de Pott à la période d'état actuellement caractérisé par des douleurs et de la rigidité lombaire. A la radiographie : pincement du disque L2-L3 avec géodes de ces deux vertèbres.

Vitesse de sédimentation : 8 mm.
Vernes : 15.
R. d'hémolyse : positive au 1/64.
R. d'hémagglutination : positive au 1/128.

Observation XXVI : *Coxalgie à sa phase destructive.*

Q... Pierre, 49 ans. Mal de Pott en 1928, ayant rechuté en 1941. Actuellement atteint d'une coxalgie typique, cliniquement et radiologiquement.

Vitesse de sédimentation : 24 mm.
Vernes : 85.
R. d'hémolyse : négative au 1/2.
R. d'hémagglutination : positive au 1/16.

4° TUBERCULOSES OSTEOARTICULAIRES EVOLUTIVES COMPLIQUEES DE SUPPURATION

Observation XXVII : *Tumeur blanche sous-astragalienne fistulisée.*

M... Eugène, 45 ans. Depuis quatre ans, fait une grave tumeur blanche sous-astragalienne droite compliquée de tuberculose rénale en août 1952. Deux fistules s'éternisent, et s'accompagnent de destruction osseuse importante à la radiographie. Ce malade commence à s'améliorer lorsqu'on pratique les examens biologiques suivants :

Vitesse de sédimentation : 21 mm.
Vernes : 25.
R. d'hémolyse : positive au 1/512.
R. d'hémagglutination : positive au 1/128.

Six mois plus tard, les fistules sont taries.
Vitesse de sédimentation : 6 mm.
R. d'hémagglutination : positive au 1/128.

Observation XXVIII : *Mal de Pott fistulisé.*

L... François, 63 ans. Souffre de lombalgies tenaces depuis novembre 1951, lorsque, en 1953, on découvre un abcès lombaire qui se fistulise. La radiographie fait découvrir un Pott lombaire. Malgré l'immobilisation et les antibiotiques apparaît un nouvel abcès iliaque.

Vitesse de sédimentation : 80 mm.

Vernes : 88.

R. d'hémagglutination : positive au 1/8.

Le laboratoire ne découvre pas de B.K.

Observation XXIX : *Tumeur blanche du coude avec abcès.*

C... Georges, 38 ans. Est atteint d'une tumeur blanche du coude gauche depuis un mois avec abcès articulaire dont on retire un verre de pus. Gros dégâts radiologiques.

Vitesse de sédimentation : 15 mm.

Vernes : 4.

R. d'hémolyse : positive au 1/32.

R. d'hémagglutination : positive au 1/32.

L'examen bactériologique ne met pas de B.K. en évidence.

Observation XXX : *Réveil de coxalgie avec abcès fistulisé.*

A... Georgette, 24 ans. A présenté à l'âge de 10 ans une coxalgie droite refroidie par une cure hélio-marine, puis traitée par arthrodèse extra-articulaire.

Treize ans plus tard, un abcès apparaît dans la cicatrice et se fistulise rapidement.

Vitesse de sédimentation : 14 mm.

Vernes : 22.

R. d'hémagglutination : positive au 1/2.

Le pus ne contient que des staphylocoques.

Observation XXXI : *Coxalgie gauche stabilisée et tumeur blanche du coude droit fistulisée.*

D... Yolande, 7 ans et demi. A présenté en 1949 une coxalgie qui s'est fistulisée en 1951. Quelques mois plus tard apparaît une tumeur blanche du coude.

En janvier 1954, la hanche est guérie, ankylosée, mais au coude les lésions sont fistulisées et la radiographie montre à ce niveau une importante géode épitrochléenne.

Vitesse de sédimentation : 48 mm.

R. d'hémolyse : négative au 1/2.

R. d'hémagglutination : positive au 1/128.

Observation XXXII : *Adénite bacillaire suppurée.*

Nous rapprocherons des lésions abcédées cette intéressante observation d'une tuberculose d'inoculation avec suppuration ganglionnaire.

S... François, 20 ans, boucher. A présenté, il y a quelque temps, une adénite épitrochléenne extirpée chirurgicalement, puis un volumineux abcès axillaire dont la ponction ramène un pus riche en B.K. L'état général est satisfaisant. On a porté le diagnostic de tuberculose bovine d'inoculation à cause de la localisation de l'abcès et de la profession du malade.

Vitesse de sédimentation : normale.

Vernes : normal.

R. d'hémagglutination : positive au 1/32.

II. — OBSERVATIONS DE SUJETS ATTEINTS D'AFFECTIONS OSSEUSES OU OSTEOARTICULAIRES DIVERSES SUR LESQUELS, A TITRE COMPARATIF, LA REACTION DE DUBOS-MIDDLEBROOK A ETE PRATIQUÉE

Observation XXXIII : *Névralgie cervico-brachiale.*

P... Pierre, 48 ans. Névralgie cervico-brachiale droite consécutive à une arthrose cervicale évoluant depuis deux ans.

R. d'hémolyse : positive au 1/64.

R. d'hémagglutination : positive au 1/64.

Observation XXXIV : *Spondylose cervicale.*

B... Angèle, 60 ans. Présente une attitude vicieuse en flexion de la tête due à des lésions de rhumatisme vertébral. Une petite compression médullaire complète le tableau.

R. d'hémolyse : négative au 1/2.

R. d'hémagglutination : positive au 1/64.

Observation XXXV : *Ostéite fracturaire avec suppuration.*

C... René, 30 ans. A la suite d'une blessure de guerre en 1940, présente un pied bot varus traumatique droit avec fistule métatarsienne.

Vitesse de sédimentation : 96 mm.
R. d'hémolyse : négative au 1/2.
R. d'hémagglutination : positive au 1/8.

Observation XXXVI : *Ostéite fracturaire suppurée.*

P... Jean, 28 ans. Fracture comminutive de la hanche gauche, il y a sept ans, accompagnée d'une suppuration interminable.

Vitesse de sédimentation : 10 mm.
Vernes : 14.
R. d'hémolyse : négative au 1/2.
R. d'hémagglutination : positive au 1/32.

Observation XXXVII : *Ostéite fracturaire suppurée.*

B... Eugène, 46 ans. Fracture du fémur droit en 1948. Ostéite suppurée consécutive.

Vitesse de sédimentation : 15 mm.
R. d'hémolyse : positive au 1/8.
R. d'hémagglutination : positive au 1/16.

Observation XXXVIII : *Pseudarthrose suppurée du tibia.*

G... Jean, 51 ans. Fracture de la jambe droite datant d'un an, consolidée et compliquée d'ostéite.

Vitesse de sédimentation : 15 mm.
R. d'hémagglutination : positive au 1/4.

Observation XXXIX : *Ostéomyélite vertébrale fistulisée.*

Z... Paul, 20 ans. Foyer ostéomyélitique avec séquestre au niveau de l'apophyse transverse droite de L3, évoluant depuis quatre mois. Fistule lombaire.

Vitesse de sédimentation : 14 mm.
R. d'hémagglutination : positive au 1/8.

Observation XL :

Ostéomyélite de l'ischion avec arthrite de la hanche gauche.

D... André, 51 ans. L'ostéomyélite date de 1930. Une arthrodèse et un curettage sont effectués en janvier 1953. Un an plus tard, la fistule donne toujours.

Vitesse de sédimentation : 34 mm.

Vernes : 37.

R. d'hémolyse : positive au 1/512.

R. d'hémagglutination : positive au 1/8.

Observation XLI : *Ostéomyélite fistulisée du tibia.*

B... Roger, 43 ans. Grosse lésion de l'extrémité inférieure du tibia gauche encore fistulisée malgré deux curettages.

Vitesse de sédimentation : 18 mm.

R. d'hémagglutination : positive au 1/64.

Observation XLII :

Ostéomyélite avec arthrite aiguë de la hanche.

D... Jean, 12 ans. Ostéomyélite du col du fémur droit évoluant depuis neuf mois et compliquée d'arthrite aiguë de la hanche. Actuellement, abcès chaud articulaire.

Vitesse de sédimentation : 38 mm.

Vernes : 53.

R. d'hémolyse : négative au 1/2.

R. d'hémagglutination : positive au 1/2.

Observation XLIII : *Entorse du genou droit.*

L... Simone, 45 ans. Hydarthrose à répétition après élongation ligamentaire traumatique.

R. d'hémagglutination : positive au 1/2.

Observation XLIV : *Contusion du genou.*

B... Elise, 27 ans. Malade enceinte ayant subi une contusion du genou droit, il y a six mois, qui a entraîné une légère hydarthrose.

Vitesse de sédimentation : 30 mm.
Vernes : 29.
R. d'hémagglutination : positive au 1/8.

Observation XLV :

Coxarthrie gauche probablement d'origine gonococcique.

D... Berthe, 47 ans. Il y a vingt ans, coxite d'installation rapide au cours d'une poussée de métro-annexite. Opérée d'arthrodèse extra-articulaire.

Vitesse de sédimentation : 26 mm.
R. d'hémagglutination : positive au 1/8.

III. — MALADES SOUPÇONNES DE BACILLOSE AYANT LONGUEMENT FAIT HESITER LE DIAGNOSTIC

Cette série est rapportée à part, pour montrer quel argument pouvait apporter la réaction de Middelbrook-Dubos à un diagnostic hésitant.

Observation XLVI :

Lésions articulaires probablement tumorales.

G... Odette, 51 ans. Après un traumatisme par accident de la rue en 1944, cette malade souffre depuis de la hanche droite, et se présente en octobre 1952 avec une arthrite caractérisée radiologiquement par un pincement de l'interligne, une calcification sous-capsulaire et un décollement de la tête avec ascension trochantérienne. On porte le diagnostic d'arthrite traumatique et on pratique une arthroplastie acrylic qui donne momentanément un excellent résultat.

Quelques mois plus tard, les douleurs réapparaissent. Les radiographies montrent des géodes du fond du cotyle, et on s'oriente alors vers une coxalgie méconnue, car la malade a travaillé longtemps en sanatorium.

Deuxième intervention en août 1953, au cours de laquelle, après ablation de la prothèse, on curette le cotyle. Les fragments examinés ne montrent pas de lésions tuberculeuses. Trois semaines plus tard : arthrodèse extra-articulaire.

La malade est revue en novembre 1953. Elle reste fatiguée et amaigrie.

Vitesse de sédimentation : 9 mm.

R. d'hémolyse : négative au 1/2.

R. d'hémagglutination : positive au 1/4.

En octobre 1954, l'état général a encore baissé, la hanche est tuméfiée, chaude. La biopsie montre alors des cellules chondromateuses très suspectes mais pas nettement sarcomateuses.

Observation XLVII : *Synovite chronique.*

L... Marie, 53 ans. Contusion du genou droit en février 1952, suivie d'une hydarthrose à rechutes qui motive l'hospitalisation le 3 février 1954. A la radiographie : décalcification diffuse avec opacification sous-rotulienne, sans pincement articulaire.

Vitesse de sédimentation : 57 mm.

Vernes : 11.

R. d'hémolyse : négative au 1/2.

R. d'hémagglutination : positive au 1/2.

L'immobilisation et la streptomycine ne donnant aucun résultat, on pratique une biopsie qui ne montre ni néoplasie, ni tuberculose.

En septembre 1954, l'hydarthrose distend encore l'article; il n'y a pas d'adénopathie, les signes radiologiques ne sont pas aggravés.

Plus tard, la radiothérapie ayant nettement amélioré la malade, on porte finalement le diagnostic de synovite chronique non bacillaire.

Observation XLVIII : *Rachialgie passagère.*

C... Jean-Claude, 13 ans. Souffre de rachialgie depuis deux mois avec raideur vertébrale, douleur à la pression de D11-D12. Mais la radiographie est normale et la cuti-réaction négative.

Vitesse de sédimentation : 12 mm.
Vernes : normal.
R. d'hémolyse : négative au 1/2.
R. d'hémagglutination : positive au 1/2.
Les douleurs cèdent spontanément. Pithiatisme ?

Observation XLIX : *Coxarthrie.*

D... Robert, 58 ans. A fait à l'âge de 30 ans une pleurésie. Souffre de la hanche droite depuis quelques mois. Radiographie : pincement de l'interligne sans dégâts osseux.

Vitesse de sédimentation : 36 mm.
R. d'hémolyse : positive au 1/8.
R. d'hémagglutination : positive au 1/64.
Six mois plus tard, les signes fonctionnels persistent mais l'évolution radiologique est caractéristique d'une coxarthrie.

CHAPITRE III

ANALYSE DES RÉSULTATS

1° REACTION D'HEMAGGLUTINATION DANS LA TUBERCULOSE OSTEOARTICULAIRE

Les résultats globaux portants sur 32 cas sont résumés dans le tableau suivant :

Titres d'hémagglutination	0	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	1/128	1/256
Nombre de malades ...	3	1	4	3	3	5	4	7	2
Pourcentage de résultats positifs	9,4	3,1	12,5	9,4	9,4	15,6	12,5	21,9	6,2

Si l'on considère la limite de positivité à 1/16, on trouve :

21 cas, soit 65,7 p. 100 de résultats positifs;

11 cas, soit 34,3 p. 100 de résultats négatifs.

Une réaction d'hémagglutination négative n'élimine donc pas le diagnostic de tuberculose.

*
* *

Si l'on considère maintenant les résultats *en fonction de l'évolution* et en classant les observations en quatre groupes (lésions refroidies ou guéries, lésions stabilisées, lésions en pleine évolution, lésions compliquées d'abcès), on constate :

Stades évolutifs	Nomb. Sérums	0	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	1/128	1/256
Lésions refroidies ou guéries ..... (obs. 1 à 10)	10	1		3		2	1	1	2	
Lésions stabilisées .. .. (obs. 11 à 16)	6	1		1			1		1	2
Lésions évolutives ou réveils évolutifs ..... (obs. 17 à 26)	10	1			2	1	1	3	2	
Lésions évolutives avec abcès ou fistules ..... (obs. 27 à 32)	6		1		1		2		2	

La lecture de ce tableau montre que la valeur des titres obtenus ne dépend pas du stade évolutif de la maladie.

Ainsi, le titre élevé de 1/128 a été rencontré aussi bien dans deux cas de lésions refroidies que dans deux cas de lésions très évolutives avec abcès et fistules. La réaction peut être négative dans les lésions très évolutives (obs. XIX, XX, XXII, XXVIII et XXX), et positive en cas de lésions refroidies (obs. II, V, VI, VII et X), ou stabilisées (obs. XII, XIII, XV et XVI).

L'observation XXVII concerne un malade atteint d'une tumeur blanche fistulisée, qui, en pleine période de suppuration, avait un titre d'hémagglutination élevé à 1/128. Malgré une

évolution favorable au cours de laquelle les fistules se sont taries, le titre hémagglutinant est resté le même : 1/128.

Il apparaît nettement que la valeur du titre n'est pas le reflet fidèle de l'évolution de la maladie, et qu'on ne pourra en tenir compte dans l'appréciation de la gravité du processus.

*
* *

La réaction d'hémagglutination *ne nous semble pas un reflet précoce* de l'atteinte tuberculeuse ostéoarticulaire. L'observation XVII est particulièrement caractéristique à cet égard : enfant fébrile, amaigrie, présentant des lésions discrètes de L5-SI, avec une vitesse de sédimentation élevée, mais une réaction d'hémagglutination négative, qui est en pleine évolution d'un Mal de Pott, quatre mois plus tard. Ce n'est qu'à ce moment que la réaction d'hémagglutination devient fortement positive au 1/128. On remarquera que les tests cutanés à la tuberculine n'ont été également positifs qu'à cette même période d'état de la maladie.

Les phénomènes de défense contre l'infection bacillaire, immunité dans un cas, allergie dans l'autre, ne semblent s'être manifestés que tardivement. Quoi qu'il en soit, cette observation nous enseigne qu'on ne saurait compter la réaction de Middlebrook-Dubos dans les signes précoces de la tuberculose ostéoarticulaire.

Nous avons rapporté, dans les observations XLVI et suivantes, une série de cas embarrassants, très suspects d'être de nature bacillaire et dont l'évolution a permis d'infirmer cette hypothèse. Dans trois cas, la réaction d'hémagglutination a été négative, mais dans un cas (obs. XLIX), elle était nettement positive au 1/64.

Devant un diagnostic hésitant, le test de Middlebrook-Dubos n'est donc pas un argument décisif.

2° REACTION D'HEMAGGLUTINATION DANS LES LESIONS OSSEUSES OU OSTEOARTICULAIRES NON TUBERCULEUSES.

Afin d'éprouver la fidélité de la réaction de D.M., nous avons soumis à cette exploration sérologique 13 malades atteints d'affections osseuses diverses : arthroses, ostéites fracturaires, etc...

Dans cinq cas (obs. XXXIII, XXXIV, XXXVI, XXXVII et XLI), la réaction a été positive, et par deux fois le titre était élevé au 1/64 (obs. XXXIII et XXXIV).

Nous ne pouvons sur une aussi courte série établir de pourcentage exact de résultats faussement positifs. La proportion de 5 sur 13 nous paraît cependant excessive et la recherche d'un titre d'hémagglutination élevé ne met pas à l'abri de l'erreur.

*
* *

En résumé, l'analyse des résultats de la réaction d'hémagglutination nous enseigne :

— Que la réaction n'est pas sensible, car un certain nombre de tuberculoses osseuses *actives* lui échappent;

— Que le titre d'hémagglutination n'est pas utilisable pour juger de l'évolutivité du processus;

— Que la réaction n'est pas fidèle, car elle semble donner une forte proportion de fausses positivités.

Ce dernier inconvénient nous paraît majeur: on aurait pu, en effet, se contenter d'une réaction peu sensible mais donnant la certitude.

*
* *

Nous avons cherché par ailleurs à savoir si les traitements antibiotiques n'avaient pas d'influence sur les résultats de la réaction, et ne pouvaient expliquer certains résultats paradoxalement négatifs. On pouvait penser *a priori*, qu'une antibioticothérapie intense, lysant les bacilles, donc supprimant l'antigène, ralentissait par là-même la production d'anticorps.

Aucune corrélation n'a pu être retrouvée, et mieux encore, nous constatons que dans cinq cas où les titres hémagglutinants étaient très élevés, les malades avaient bénéficié d'un traitement massif.

Ahuir, lui aussi, avait remarqué que la mycothérapie était sans action sur le titre des anticorps hémagglutinants.

Ce tableau résume nos constatations :

Numeros des observations	Streptomycine	Rimifon	Titres hémagglutinants
XVI	60 g	21 g	1/256
XIII	75 g	45 g	1/128
XV	20 g		1/128
XVII	60 g		1/128
XXVII	120 g		1/128
XXXII	18 g	4 g	1/128

*
* *

L'âge non plus n'a pas d'influence parmi les six enfants de notre série, il y a autant d'irrégularités que chez les adultes (obs. VII, XI, XVII, XIX, XX et XXXI).

3° REACTION D'HEMOLYSE

Notre expérience ne porte que sur 18 malades :

Titres d'Hémolyse	0	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	1/128	1/256	1/512	1/1024
Nombre de résultats positifs	10	1			2	2	1			1	1

Soit 7 résultats positifs sur 18 cas. La sensibilité de la réaction est donc faible.

Sur les 11 cas négatifs, 10 sont des tuberculoses refroidies. La réaction d'hémolyse est donc apparemment plus en rapport avec l'évolution des lésions que la réaction d'hémagglutination. Mais nous trouvons des formes refroidies avec une hémolyse positive (obs. II, IX et X), ou stabilisées (obs. XIII), et le taux le plus élevé de 1/1024 concerne un Mal de Pott en voie de stabilisation avec une vitesse de sédimentation de 0 mm. (obs. XVI), alors qu'une tumeur blanche du coude fistulisée (obs. XXI) donne un résultat absolument négatif.

Dans 7 cas d'affections ostéoarticulaires non tuberculeuses, deux fois l'hémolyse est positive, et aux titres importants de 1/64 et 1/512 (obs. XXXIII et XL).

En résumé, la réaction d'hémolyse est aussi peu sensible que le test de l'hémagglutination, et nettement moins spécifique.

La combinaison des deux réactions effectuées sur le même sérum n'évite pas les erreurs. Toutes deux ont été négatives chez des malades porteurs de lésions évolutives (obs. XVII et XIX), toutes deux ont été positives chez des malades non tuberculeux (obs. XXXIII). Il n'y a pas de concordance entre leurs résultats dans les observations VII, IX, XV, XXVI, XXXI et XL. Ces discordances dépendent peut-être du fait que les réactions d'hémolyse et d'hémagglutination n'explorent pas les mêmes anticorps comme l'a suggéré MIDDLEBROOK.

Il est difficile de comparer nos résultats à ceux des nombreux auteurs qui ont étudié la réaction de Middlebrook-Dubos dans la tuberculose. La plupart publient de longues séries où se trouvent mêlées des localisations très diverses, pulmonaires, séreuses, articulaires.

Comme nous, certains fixent une limite de positivité au 1/16, d'autres plus bas au 1/8. Ce seuil limite de 1/16 nous a été indiqué par le Laboratoire qui a effectué nos analyses. Ce choix découle de travaux antérieurs au nôtre, au cours desquels, ayant comparé des séries de sérums tuberculeux et normaux, on a fixé une limite de positivité telle que la réaction donne le plus de résultats positifs possible chez les malades bacillaires, et le moins de fausses positivités possible chez les sujets indemnes de tuberculose. Au titre de 1/128, la sensibilité est faible mais la certitude serait presque absolue.

Nous rappellerons néanmoins que Gernez-Rieux et Tacquet trouvaient 62,1 % de résultats positifs, Verstraeten, 80 %, Ernoult, 90 %, Lagercrantz et Peterson, une réaction négative sur 77 sérums. Les statistiques de ces auteurs ne sont pas limitées aux seules tuberculoses ostéoarticulaires.

Mais il est remarquable de constater que l'hémagglutination, pratiquée à l'aide du même polyoside ST sur 205 sujets atteints de différentes formes anatomo-cliniques d'ostéo-arthrites bacillaires, donnait à Ahuir une positivité sensiblement égale à la nôtre : 63,8 %.

Les opinions des auteurs, quant à la valeur diagnostique de la réaction, sont variables. Les uns, tels Avezzu, Morsica, Bray et Lagercrantz lui sont favorables; d'autres comme Gernez-Rieux, Tacquet et Ahuir sont plus réservés; un troisième groupe (Hall, Bunn, Colwell, Maher, Hilson, Elek, Fleming, etc...) la rejette catégoriquement.

CHAPITRE IV

COMPARAISON DES RÉSULTATS
DE LA REACTION D'HEMAGGLUTINATION, DE LA REACTION DE VERNES ET DE LA VITESSE DE SEDIMENTATION GLOBULAIRE

Il nous a paru intéressant de comparer ces deux analyses biologiques couramment employées dans la tuberculose à la réaction de Middlebrook-Dubos :

V. S.	Nombre de sérums	0	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	1/128	1/256
0 à 9 mm	8			3			2		4	
10 à 19 mm	10	2					2			2
20 à 49 mm	6							2	2	
50 à 100 mm	3				2					

Vernes D. O.	Nombre de sérums	0	2	4	8	16	32	64	128	256
0 à 15...	7	2					2		2	
16 à 30 ..	14			4				2	4	
31 à 150..	10				2		2	2		2

Il n'apparaît aucune concordance entre la réaction d'hémagglutination et la vitesse de sédimentation. Cette absence de parallélisme ne nous surprend pas, car la sédimentation globulaire est un test évolutif assez fidèle, alors que les titres hémagglutinants n'ont aucun rapport avec le stade évolutif de la maladie, comme nous l'avons montré plus haut.

De même, les résultats de la réaction de Vernes semblent indépendants de ceux de la réaction d'hémagglutination.

CHAPITRE V

DISCUSSION DES RÉSULTATS

De tous les faits qui précèdent, il semble que l'on puisse conclure à l'imprécision du diagnostic humoral de la tuberculose ostéoarticulaire par la méthode de Dubos-Middlebrook.

— L'important pourcentage (34,3 %) de résultats négatifs dans les tuberculoses avérées, et les nombreuses fausses positivités que nous avons enregistrés, semblent dénier à cette technique toute valeur pronostique ou diagnostique.

Ni le stade évolutif de la bacillose, ni l'âge du malade, pas plus que la thérapeutique antibiotique active, ne sont à invoquer dans cette *paralysie immunologique* dont parlait Felton. Aussi, n'avons-nous pas été étonnés de constater une absence totale de parallélisme entre la méthode hémagglutinante et la sédimentation globulaire ou le Vernes, qui traduisent assez fidèlement l'existence d'un processus inflammatoire.

D'autre part, les résultats fournis par la pratique conjointe des réactions d'hémagglutination et d'hémolyse ne sont pas superposables. Entre les deux catégories de sérums, tuberculeux et non-tuberculeux, les titres hémolysants établissent une discrimination plus insuffisante encore que les titres hémagglutinants.

En outre, il faut se rendre à cette évidence que la tuberculose ostéoarticulaire semble, à l'instar des autres localisations bacillaires, déterminer une élévation souvent modeste du titre des anticorps hémagglutinants.

— Le choix de l'antigène ou de la technique, ou encore du type anatomo-clinique de la bacillose, n'est pas à incriminer : le même polyoside ST, pour ne citer que celui-là, donne à ERNOULT l'excellente positivité hémagglutinante de 90 %, à VERSTRAETEN celle de 80 %, alors que GERNEZ-RIEUX et TACQUET n'obtiennent que le taux de 62,1 %.

Par contre, il n'est pas déraisonnable de penser que l'adoption de titres limites différents donne l'explication d'une grande part de ces divergences. Assurément, si nous abaissions le niveau du seuil limite à 1/4, nous arriverions à établir une statistique beaucoup plus probante, mais nous obtiendrions, du même coup, un résultat très décevant avec 13 sérologies positives sur 17 malades non tuberculeux.

Tout choix d'un titre supérieur conduit également à des résultats incohérents.

Un seul fait mérite d'être retenu : l'impossibilité, dans notre série, pour le sérum de sujets indemnes de tuberculose, d'atteindre un taux d'hémagglutination supérieur à 1/64. Malgré le caractère imparfait de la réaction, l'observation du titre hémagglutinant de 1/128, dans le sérum d'un malade, permettrait de porter avec certitude le diagnostic de tuberculose.

L'intérêt de la méthode est toutefois limité au diagnostic, puisqu'une tumeur blanche, qu'elle soit fistulisée (obs. XXVII et XXXI), qu'elle soit évolutive (obs. XVII et XXV), ou même stabilisée (obs. XIII, XV et XVI) ou plus simplement encore refroidie (obs. VI et VII) peut faire apparaître la même quantité d'anticorps.

— Aucun des motifs précédents n'étant capable d'expliquer d'une manière satisfaisante l'échec de la technique, nous devons admettre que c'est bien à cette dernière qu'il faut attribuer la discordance des statistiques.

Gernez-Rieux et Tacquet se sont particulièrement penchés sur ce problème difficile : la recherche des défauts de la méthode ou de ses facteurs de perturbation.

En premier lieu, l'étude des fausses positivités, chez les sujets indemnes de tuberculose, a fait dire à ces auteurs que « *le sérum des sujets non tuberculeux était susceptible de conserver les anticorps à la suite d'une primo-infection ancienne, ou d'une réinfection latente* ». Cette hypothèse pour séduisante qu'elle soit, n'a pas tenu ses promesses, car Fleming a obtenu des titres hémagglutinants assez élevés chez des nourrissons anergiques. Et de plus, la pratique de la cuti par inoculation tuberculinique est incapable de provoquer une augmentation des anticorps hémagglutinants.

Invoquant alors la possibilité de réactions, de modifications humorales non spécifiques, ces mêmes auteurs ont pensé que l'élévation des gamma globulines dans les arthrites rhumatismales pouvait donner de faux titres hémagglutinants : trois de nos observations (XXXIII, XXXIV et XLIX) semblent illustrer le bien-fondé de cette assertion.

— Mais c'est à Gerst, Kirsh, Winter et Hollander que l'on doit le grand mérite d'avoir apporté quelque clarté sur le mécanisme de production des fausses positivités.

En effet, tout récemment, ces auteurs ont révélé l'existence, dans le sérum de sujets non tuberculeux, d'anticorps de nature différente et capables de provoquer l'hémagglutination de globules rouges sensibilisés à la tuberculine.

Expérimentant sur des lapins, ils démontrent que des immuns sérums staphylococcique et streptococcique contiennent des anticorps qui réagissent à un titre élevé dans le test de Dubos-Middlebrook. Assurément, cette activité anticorps explique les réactions positives, parfois importantes, que nous avons observées dans les sérums de sujets porteurs de lésions ostéitiques ou ostéomyélitiques.

Poursuivant leurs travaux, Gerst et ses collaborateurs ont remarqué que l'inoculation d'*adjuvants* (substances amorphes à base d'huile) faisait apparaître dans le sérum des anticorps hémagglutinants, dont l'activité va de pair avec la production de protéine CX. Cette coïncidence suggère d'une façon évidente que la protéine CX est la seule qui réagisse avec les hématies sensibilisées à la tuberculine.

Les auteurs se sont alors attachés à mettre au point une technique qui permettrait de différencier ces réactions croisées. Ils partent de ce principe, établi par Dubos et Middlebrook, que les anticorps bacillaires produisant une réaction dans leur test pouvaient être inhibés par l'incubation du sérum avec de petites quantités de tuberculine (à une dilution de 1 10.000 pour la tuberculine Léderlé).

Ainsi, ils distinguent aisément les anticorps des immuns sérums streptococcique et staphylococcique, insensibles à une telle dilution tuberculinique.

Malheureusement, le procédé s'est montré incapable de différencier les activités respectives de l'anticorps bacillaire et de la protéine CX. Cette différenciation est pourtant essentielle à la valeur clinique du test de Middlebrook-Dubos, puisque la protéine CX du lapin est analogue à celle de l'homme, et qu'elle se manifeste souvent après une *injury*.

— Puis, Gernez-Rieux et Tacquet ont abordé l'examen des fausses négativités. Nous passons rapidement sur l'existence, purement hypothétique, d'une substance inhibitrice, ou d'anticorps incomplets, pour nous attacher à l'étude des rapports entre l'activité immunitaire du sérum et la méthode de D.M.

Ernoult, à la suite de ces auteurs, déclare qu' « *une réaction positive qui se négative a deux significations possibles : soit que l'infection est arrêtée...; de ce fait le peu d'antigène*

restant est incapable de stimuler dans l'organisme la production d'anticorps. C'est ce qui se passe dans la guérison; soit que l'infection bacillaire est tellement massive que l'excès d'antigène... neutralise les anticorps circulants ».

Nous croyons inutile de revenir sur ce sujet que nous avons développé plus haut; les hauts titres hémagglutinants de malades stabilisés ou guéris (obs. VI, VII, XIII, XV et XVI), et les hémagglutinations négatives ou faibles d'ostéoarthrites évolutives, ou encore fistulisées (obs. XIX, XX, XXVIII et XXX) prouvent que le mécanisme immunitaire ne peut être retenu.

L'insuffisance de la technique est bien réelle, et notre conclusion, empreinte de pessimisme, rejoindra celle de GERNEZ-RIEUX et TACQUET : « *Toute question d'antigènes et de technique mise à part, les résultats obtenus laissent une marge d'erreurs trop grande pour que l'on puisse leur accorder une valeur diagnostique absolue, dans l'état actuel de nos connaissances. La proportion est encore trop forte chez des sujets indemnes de tuberculose active dont les sérums agglutinent à des titres élevés des hématies spécifiquement sensibilisées, et inversement, les exemples sont encore trop nombreux de sujets atteints de formes actives et étendues de tuberculose dont les sérums ne provoquent d'hémagglutination qu'à des titres très bas.* »

CONCLUSIONS

I. — La réaction de Dubos-Middlebrook a révélé d'une façon inconstante et souvent modérée la présence d'anticorps hémagglutinants et hémolysants dans les sérums de sujets atteints d'ostéoarthrite tuberculeuse.

II. — La méthode souffre d'une trop grande proportion de fausses positivités et de fausses négativités pour qu'on puisse lui attribuer une valeur diagnostique absolue.

III. — L'emploi de la modification hémolytique donne une différenciation plus imprécise encore entre les sérums normaux et les sérums tuberculeux.

IV. — Seul un titre hémagglutinant de 1/128 permettrait de porter avec certitude le diagnostic de bacillose, sans donner pourtant aucun renseignement sur l'évolutivité du processus.

V. — La durée ou la progression d'une ostéoarthrite, la présence ou l'absence de fistules, le traitement ou l'absence de traitement par les médications antimicrobiennes, restent en effet sans influence sur la sérologie tuberculeuse.

VI. — Actuellement, la méthode doit être réservée aux travaux de recherches et ne peut être considérée comme un test clinique valable.

VII. — Il est toutefois permis d'envisager son perfectionnement par l'élimination des hémagglutinines perturbatrices engendrées dans le sérum par une infection streptococcique ou staphylococcique associée.

VIII. — Pour que le test de Dubos-Middlebrook ait une valeur aussi bien pratique que théorique, il serait nécessaire de pouvoir éliminer la protéine Cx, qui apparaît fréquemment dans le sérum de sujets soumis à un *stress*. Cette protéine, qui sensibilise les hématies d'une manière identique à la tuberculine, est responsable d'un grand nombre de réactions faussement positives.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes Condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes Confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :
P. le Doyen :
L'Assesseur,
R. SIGALAS.

Vu, le Président du Jury,
POUYANNE

Vu et permis d'imprimer.
Bordeaux, le 13 Décembre 1954.

Le Recteur,
E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

ADCOCK (J.), HALEY (R.), DAVEY (W.). — The Middlebrook hemagglutination test for tuberculosis. *Journ. Lab. Clin. Med.*, 1951, *38*, 736-741.

AHUIR (R.). — La reacción de hemaglutinación de Middlebrook-Dubos en la tuberculosis osteoarticular. *Rev. Clin. Españ.*, 1952, *45*, 399-405.

ANDERSON (J.). — The agglutination of the sensitized red cells antibody to serum, with special reference to non specific reactions. *Brit. Journ. Exp. Pathol.*, 1952, *51*, 468-483.

AVEZZU (G.), MORSICA (R.). — L'emagglutinazione secondo Middlebrook-Dubos nelle diagnosi tuberculosi a sede osteo articolare ed uro-genitale. *Arch. E. Marag. di Patol. ed Clin.*, 1951, *6*, 341-347, résumé in GERNEZ-RIEUX et TACQUET, Les réactions d'hémagglutination et d'hémolyse conditionnée dans la tuberculose (cité *infra*).

BOVET (F.), BRUN (R.), JACCARD (G.), KULL (E.), FAVRE (F.). — L'interprétation des résultats de la réaction d'hémagglutination dans la tuberculose. *Schweiz. Z. Tuberk.*, 1953, *10*, 381-393.

BRAY et URBAIN. — Considérations cliniques sur la réaction de Middlebrook-Dubos. *Acta Tuberc. Belg.*, 1952, *43*, 391-396, résumé in : GERNEZ-RIEUX et TACQUET, Les réactions d'hémagglutination et d'hémolyse conditionnées dans la tuberculose (cité *infra*).

BRODHAGE (H.). — Serumuntersuchungen bei Tuberkulôsen mit der Hàmagglutinationsreaktion und der Elektrophorese. *Beitr. zur Klink der Tuberk.*, Springer Verl., 1952, *107*, 494-511.

BUNN (P.), DROBECK (B.), GINO (J.), ADAIR (C.). — Some observations upon the Middlebrook-Dubos hemagglutination test in man and animals. *Ann. Int. Med.*, 1952, *37*, 84-95.

Choremis (C.), Anastasea (K.). — The application of the Middlebrook-Dubos hemagglutination test in tuberculosis of children. *Am. Rev. Tub.*, 1954, *70*, 139-148.

Colwell (C.), Pitner (G.). — Agglutination of sensitized sheep erythrocytes and collodion particles by tuberculous and normal sera. *Journ. Clin. Invest.*, 1952, *31*, 238-244.

Ernoult (G.). — De la valeur diagnostique et pronostique de la réaction de Middlebrook-Dubos dans la méningite tuberculeuse. Thèse, Bordeaux, 1954.

Fleming (J.), Runyon (E.), Cummings (M.). — An evaluation of the hemagglutination test for tuberculosis. *Amer. Journ. Med.*, 1951, *10*, 704-710.

Fontan (A.), Verger (P.), Verin (M.). — La réaction de Middlebrook-Dubos dans la méningite tuberculeuse. *Congrès de Pédiatrie de Bruxelles*, 1953.

Gernez-Rieux (Ch.), Tacquet (A.). — Le phénomène d'hémolyse conditionnée dans la tuberculose. *Ann. Inst. Pasteur*, 1951, *81*, 149-157.

Gernez-Rieux (Ch.), Tacquet (A.). — Les réactions d'hémagglutination et d'hémolyse conditionnée dans la tuberculose. *Progr. Explor. Tuberc.*, *5*, 66-151, S. Karger, Bâle-New-York, 1952.

Gerstl (B.), Kirsh (D.), Winter (J.), Weinstein (S.), Hollander (A.), Cova (P.), Barbieri (M.). — Non specific reactions with the Middlebrook-Dubos test for tuberculosis antibodies. *Journ. Lab. and Clin. Med.*, 1954, *44*, 443-448.

Girard (T.), Baldo (H.). — Réaction d'hémagglutination de Middlebrook et sa modification hémolytique. *Bull. Ass. Diplômes Microbiol. Fac. Pharm. Nancy*, 1952, *46*, 43-50.

Hall (W.), Manion (R.). — Hemagglutinins and hemolysins for erythrocytes sensitized with tuberculin in pulmonary tuberculosis. *Journ. Clin. Invest.*, 1951, *30*, 1542-1546.

Hollander (A.). — Clinical evaluation of the hemagglutination reaction. *Amer. Rev. of Tuberc.*, 1953, *67*, 497-502.

KIRBY (W.), BURNELL (J.). — Evaluation of the hemagglutination reaction in the diagnosis of active tuberculosis. *Amer. Rev. of Tuberc.*, 1951, *64*, 71-75.

LAGERCRANTZ (R.), PETERSON (J.), LIND (J.). — Further studies of tuberculin hemagglutination in tuberculous infection, benign and virulent. *Acta Paediatr. Scand.*, 1953, *42*, 113-125.

LAGERCRANTZ (R.). — The specificity of the Middlebrook-Dubos hemagglutination reaction in tuberculosis. *Acta Derm. Venereol.*, 1954, *34*, 311-313.

MADSEN (S.). — Agglutination of tuberculin sensitized sheep red cells. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.*, suppl., 1952, *93*, 272-277.

MAHER-LOUGHNAN (G.), HILSON (G.). — The hemagglutination reaction in relation to the management of pulmonary tuberculosis. *Tubercle*, 1952, *33*, 297-303.

MAILLARD (E.), GAGLIARDO (F.). — The value of absorption in serology test for tuberculosis. *Amer. Rev. of Tuberc.*, 1952, *66*, 651-654.

MEYNELL (G.). — A sensitive modification of the Middlebrook-Dubos hemagglutination test. *Journ, of Pathol. and Bact.*, 1953, *64*, 647-649.

MIDDLEBROOK (G.), DUBOS (R.). — Specific serum agglutination of erythrocytes sensitized with extracts of tubercle bacilli. *Journ. of Exp. Med.*, 1948, *88*, 521.

MIDDLEBROOK (G.). — A hemolytic modification of the hemagglutination test for antibodies against tubercle bacillus antigens. *Journ. of Clin. Investigation*, 1950, *29*, 1480-1485.

MIDDLEBROOK (G.). — The hemagglutination test in tuberculosis. *Amer. Rev. Tuberc.*, 1950, *62*, 223-226.

MOREAU (A.), SENAULT et PLASSAT. — Valeurs diagnostiques et évolutives comparées à l'épreuve de sédimentation globulaire et de la réaction d'hémo-agglutination de Middlebrook-Dubos. *Rev. Tuberc.*, 1953, *17*, 358-360.

Rabe (E.), Spicer (W.). — An evaluation of the Middlebrook-Dubos hemagglutination test. *Journ. of Lab. and Clin. Med.*, 1953, *41*, 98-107.

Schwartz (B.), Mandelbaum (T.), Spitz (L.). — A comparative evaluation of the hemagglutination test and the hemolytic modification in tuberculosis. *Amer. Rev. of Tuberc.*, 1952, *66*, 594-602.

Smith (D.), Scott (N.). — Clinical interpretation of the Middlebrook-Dubos hemagglutination test. *Amer. Rev. of Tuberc.*, 1950, *62*, 121-124.

Spain (D.), Childress (W.), Rowe (C.). — The hemagglutination test in tuberculosis. *Amer. Journ. Clin. and Pathol.*, 1952, *22*, 86-88.

Ulstrup (J.). — Further investigations with the Middlebrook and Dubos agglutination test. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.*, suppl., 1952, *93*, 278-290.

Verstraeten (J.). — Premiers résultats de la réaction d'hémagglutination de Middlebrook-Dubos. *Acta Tuberc. Belg.*, 1952, *43*, 142-147.